

Groei, differentiatie en pathologie

Citation for published version (APA):

Arends, J. W. (1988). *Groei, differentiatie en pathologie*. Maastricht University.
<https://doi.org/10.26481/spe.19880520ja>

Document status and date:

Published: 20/05/1988

DOI:

[10.26481/spe.19880520ja](https://doi.org/10.26481/spe.19880520ja)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Groei Differentiatie en Pathologie

Rede uitgesproken bij de aanvaarding van
het ambt van gewoon hoogleraar in de
pathologie aan de Rijksuniversiteit Limburg
op vrijdag 20 mei 1988

Dr. J.W. Arends

Mijnheer de Rector Magnificus,

Dames en Heren Leden van het Universiteitsbestuur,

Dames en Heren Leden van de Universiteitsraad,

*Dames en Heren Hoogleraren, Docenten en Leden van de
Wetenschappelijke Staf,*

*Dames en Heren Leden van Bestuur en Directie van het Academisch
Ziekenhuis,*

Dames en Heren Leden van de Technische en Administratieve Staf,

Dames en Heren Studenten,

*en voorts Gij allen, die door Uw aanwezigheid van Uw belangstelling
blijk geeft,*

Zeer gewaardeerde toehoorders,

In een van de vele zalen van de overvolle schilderijengalerij van het Palazzo Pitti te Florence hangt op een onopvallende plaats haast tegen het plafond reikend een portret van een van de bekende Italiaanse renaissance kunstenaars: Titiaan, enige tijd schilder aan het hof van Keizer Karel V. De geportretteerde, hofarts van deze Keizer, is niemand minder dan de in medische kringen alom bekende Andreas Vesalius. Wij zien Vesalius op het doek afgebeeld staande voor een goed gevulde boekenkast.

Voor hem bevindt zich een tafel met een opengeslagen boek, waarop zijn linker hand rust. Hoewel de titel van het boek op het portret niet uit komt, lijdt het nauwelijks twijfel dat Vesalius' hand gelegen is op een van de delen van "Peri chreias moorioon, Over de doelmatigheid der lichaamsdelen", geschreven door de Romeinse arts Galenus. Diens in dit opus magnum vervatte anatomische en fysiologische denkbeelden golden gedurende ruim anderhalf millenium voor de medische wereld als het absolute leergezag. In zijn rechterhand, aarzelend, haast nog achter de rug verborgen, maar niettemin duidelijk zichtbaar, houdt Vesalius een schaar. De eerste moderne anatoom, of - beter gezegd - een van de eersten in de geschiedenis van de geneeskunde, die zich liet leiden door met nuchtere waarneming en experimenten verworven feiten, zien we aldus door de kunstenaar gekarakteriseerd als een

overgangsfiguur. Vesalius had immers door systematisch onderzoek alle feiten in handen om een einde te maken aan het Galenische paradigma. Hij kritiseerde Galenus' denkbeelden dan ook heftig, maar heeft uiteindelijk de genadeslag niet kunnen, of misschien durven, toedienen. De tijd daarvoor was pas ongeveer een eeuw later rijp en aan Harvey komt de eer toe definitief met de Galenische denkwereld afgerekend te hebben. Deze gang van zaken vinden we op zeer boeiende wijze beschreven in het boek "Het menselijk lichaam" van Prof.dr. J.H. van den Berg. Ik heb dit portret uiteraard niet bij U geïntroduceerd om een kunsthistorische analyse te bieden van het psychologisch raffinement, waar Titiaan bekend om staat, noch om er diepgaande bespiegelingen over "Sternstunden" in de geschiedenis en ontwikkeling van de geneeskunde aan vast te knopen. Mijn bedoeling is alleen om via de op het portret afgebeelde attributen, boek en instrument, een ingang te hebben, die mij vloeiend brengt tot de thematiek, die ik vanmiddag met U aan de orde wil stellen. Het instrument beschouw ik hierbij als symbool van de experimentele instelling, die vooral na opname in de stroom van de positivistische benadering in de natuurwetenschappen vanaf de vorige eeuw geleid heeft tot een indrukwekkende groei en daarmee onvermijdelijk gepaard gaande differentiatie van de medische kennis en kunde. Het boek, of het geschreven woord, eertijds symbool van leergezag, heeft in deze ontwikkeling een verandering van symboolfunctie ondergaan en staat nu voor de communicatie, die bij snelle groei en differentiatie onontbeerlijk is. Boek en instrument, beide symbolen voor groei en differentiatie, de twee begrippen, die ik vanmiddag zoveel mogelijk als leiddraad zou willen gebruiken voor een uiteenzetting over enkele facetten van oncologisch onderzoek in de pathologie en een schets van mijn visie op de huidige stand van zaken en toekomstige ontwikkelingen in de klinische pathologie.

Eerst wil ik U meevoeren op een kleine rondgang langs het onderzoek, dat op onze afdeling plaats vindt, vooral, om U een idee te geven van de achtergrond en de ideeën, van waaruit dit onderzoek wordt bedreven.

Dat abnormale groei tot een van de meest in het oog springende kenmerken van kanker behoort, is zelfs de leek maar al te bekend. De kankercel toont ook een stoornis in de differentiatie. Door sommige onderzoekers wordt deze differentiatiestoornis zelfs als het belangrijkste verschijnsel gezien. Pierce bijvoorbeeld spreekt van kanker als "a disease of differentiation". Het oncologisch onderzoek

hier in Maastricht is dan ook bijeengebracht in een deelproject, dat als thema meekreeg "Groei en Differentiatie". Uit deze mededeling mag overigens ook duidelijk worden, dat de keuze voor de titel, die ik aan deze rede heb meegegeven, voor een deel op deze omstandigheid is gebaseerd. Een belangrijk deel van het oncologisch onderzoek, dat wij verrichten, is geconcentreerd op kanker van de dikke darm. In Nederland worden jaarlijks ongeveer 5000 patiënten door deze ziekte getroffen. Na vijf jaar blijkt ongeveer de helft van deze patiënten te zijn overleden, meestal tengevolge van uitzaaiing naar de lever. Uit deze gegevens blijkt, dat dikke darmkanker een van de meest frequent voorkomende soorten van kanker is (in Nederland de tweede plaats innemend na longkanker bij de man en borstkanker bij de vrouw) en bovendien, dat de resultaten van de behandeling pover genoemd moeten worden. Dit klemmt des te meer, als men bedenkt, dat er in de laatste decennia eigenlijk geen vooruitgang in de bestrijding is geboekt. Chirurgische verwijdering van het proces is het enige wapen, dat ter beschikking staat; voor andere moderne vormen van kankertherapie zoals bestraling en celdelingremmende middelen, is de tumor betrekkelijk ongevoelig. Een van de problemen is, dat er nauwelijks inzicht bestaat in het nogal diverse gedrag van de tumor en daarom het beloop bij de individuele patient slecht voorspelbaar is. De klassificatie op grond van de uitbreiding van het proces in het operatiepreparaat, reeds voor de tweede wereldoorlog door de Engelse patholoog Dukes opgesteld, is in feite nog steeds de enige, met behulp waarvan patiënten kunnen worden verdeeld in vier groepen met een duidelijk verschil in levensverwachting. Zo blijkt grosso modo van patiënten bij wie de tumor nog niet door de gehele darmwand is gegroeid (stadium A) na vijf jaar nog 90% in leven. Wanneer het proces echter wel het buitenoppervlak van de darmwand heeft bereikt (stadium B), daalt het vijf jaars overlevingspercentage tot 60%, terwijl een daling tot 40% gezien wordt bij patiënten met een tumor, die reeds naar de locale lymfklieren is uitgezaaid (stadium C). Het slechtst is het gesteld met patiënten, bij wie durante operatione al uitzaaiing in de lever blijkt te hebben plaatsgevonden of de tumor in naburige organen is ingegroeid (stadium D). Van deze patiënten is na vijf jaar nog slechts 10% in leven. Hoewel door onderzoek van het operatiepreparaat op uitbreiding van het proces aldus enig inzicht in de verdere vooruitzichten van de patient kan worden verkregen, resteren er legio vragen, zoals, waarom overlijdt nog 40% van de patiënten met een tumor, die niet was uitgezaaid, of vice versa, waarom overleeft 40% van de patiënten met een uitgezaaide tumor.

Men zou denken, dat er binnen een bepaald stadium van tumoruitbreiding op zijn minst twee categorieën patiënten te vinden zijn met een verschil in klinisch beloop. Zou dit verschil in klinisch beloop veroorzaakt worden, omdat er sprake is van meerdere kankertypen bestaande uit cellen met hun eigen karakteristieken en biologisch gedrag? Uit morfologische verschillen blijkt dit niet: de meerderheid der dikke darmtumoren toont een tamelijk uniform beeld.

Ruim een decennium geleden bevond men zich op een ander terrein van kankeronderzoek, dat van kankers van lymfklieren, in een min of meer analoge situatie. Men onderscheidde groot- en kleincellige kankertypen en kon als zeer globale stelregel hanteren, dat de vooruitzichten voor een patient slechter werden naarmate er sprake was van een grootcelliger type.

Het aantal uitzonderingen op deze regel was echter zo groot, dat het moeilijk was er van te blijven uitgaan, dat uitzonderingen de regel nu eenmaal bevestigen. De in de lymfklier huizende cel is de lymfocyt, die een centrale rol speelt in de immunologische afweer. Mede door de stimulans, die uitging van onderzoek op het gebied van de transplantatie geneeskunde, heeft de discipline van de immunologie zich enorm kunnen ontwikkelen, hetgeen onder meer heeft geleid tot de herkenning van meerdere functioneel van elkaar verschillende soorten lymfocyten en de definiëring van celreeksen in de ontwikkeling en rijping daarvan. Deze ontwikkelingen brachten onderzoekers op het terrein van lymfklierkanker op het idee te onderzoeken, of de kennis van de lymfocytenrijping en -functie toepasbaar was voor het onderscheiden van meerdere kankertypen. Op basis van de gedachte, dat lymfocyten in het kader van kwaadaardige ontaarding geremd worden in een bepaalde fase van rijping en daarna min of meer de daarin verworven functionele eigenschappen als kankercel bewaren, bleek het inderdaad mogelijk vele voor een groot deel morfologisch identieke typen kanker in functioneel verschillende typen te onderscheiden. Dit heeft geleid tot nieuwe lymfoom klassificaties, die een meer gedifferentieerd inzicht geven in het biologisch gedrag van deze typen, hun klinisch beloop bij patiënten alsmede hun reactie op behandeling.

Tegen de achtergrond van deze ontwikkeling leek het vruchtbaar ook op dikke darmkanker een functionele benadering aan te wenden en te pogen tot een indeling van meerdere functionele types te komen. Normaal dikke darmslijmvlies herbergt drie verschillende celsoorten in de deklaag, op aard en functie waarvan ik thans niet nader wil ingaan. Recent onderzoek heeft aannemelijk gemaakt dat deze celsoorten ontstaan uit één gemeenschappelijke

stamcel, waarvan de progenituur langs drie differentiatielijnen uitrijpt, via overigens bij de mens nog slecht gedefinieerde tussenstadia. De cellen van deze verschillende differentiatielijnen kunnen worden gekarakteriseerd aan de hand van met hun functie verband houdende specifieke celproducten, die voornamelijk met behulp van zogenaamde immunocytochemische technieken in weefsels zichtbaar kunnen worden gemaakt. Wij pasten deze bewerking toe op dikke darm tumor weefsel van een door de afdeling heekkunde in het kader van een klinische trial samengestelde patiëntenserie, waarvan het verloop van de ziekte nauwkeurig was gedocumenteerd. Uit dit onderzoek kwam naar voren, dat de aan- of afwezigheid van de meeste specifieke celproducten in het kwaadaardige proces enig verband hield met de overleving van patiënten.

Niettemin kwamen wij enigszins bedrogen uit in de verwachting, dat het mogelijk zou zijn dikke darm kanker te klassificeren aan de hand van de drie normaal in het slijmvlies voorkomende celtypen met een subtypering naar de ontwikkelingsstadia daarvan.

Vele tumoren toonden namelijk meerdere differentiatie kenmerken, soms zelfs in één tumorcel. Kennelijk zijn de drie differentiatielijnen, althans in de tumorcel van de dikke darm, niet stringent gescheiden. Voorts bleek het frequent voor te komen dat niet alle tumorcellen een differentiatie kenmerk vertoonden. Men moet dus aannemen, dat een tumor is opgebouwd uit meerdere celtypen, die niet allemaal hetzelfde stadium of type van uitrijping laten zien. Tenslotte bleek in een multivariant analyse, die inzicht verschaft in de sterkte van de relatie met overleving en de onafhankelijkheid ten opzichte van andere overlevingsgerelateerde kenmerken, dat de door ons bestudeerde kenmerken bij lange na niet uit de schaduw van de reeds aangehaalde stadiumindeling volgens Dukes traden. Hoewel de mogelijkheid bestaat, dat wij niet de goede kenmerken hebben gekozen om onze uitgangshypothese te testen, lijkt het - achteraf gezien - waarschijnlijker, dat we zijn uitgegaan van een niet geheel juiste gedachte. Er zijn namelijk goede gronden om te veronderstellen, dat tumorweefsel zich voor een groot deel houdt aan de wetten, die gelden voor groei en differentiatie van normaal weefsel. In dat geval moeten wij aannemen, dat het groeigedrag en het verdere beloop van een kwaadaardig proces vooral afhangt van het voortdurend in deling verkerende, progenituur genererende, nog ongedifferentieerde tumorstamcel compartiment en niet zo zeer van de merendeels rustende, hun functie uitoefenende, min of meer gedifferentieerde cellen, die hieruit voortkomen. Het onderzoek zou zich daarom moeten richten op de tumorstamcel, die zich echter -

juist vanwege zijn gebrek aan differentiatie kenmerken - slecht laat karakteriseren en identificeren. Hier kan echter de hulp worden ingeroepen van technieken, die op het terrein van de moleculaire biologie zijn ontwikkeld. Op het gebied van de moleculaire biologie doet zich op dit moment een revolutie voor na de ontdekking van kankergenen (oncogenen), die onder andere mogelijk werd gemaakt door nieuwe technologie, waarbij kleine stukjes erfelijkheidsmateriaal (zogenaamde probes) in grote hoeveelheden kunnen worden geproduceerd. Bij een prolifererende cel zijn andere genen actief dan in een rustende functionerende cel. Het aantonen van de actieve genen en de daarvan afgeleide informatie overdragende moleculen door middel van probes opent een mogelijkheid deze cel te identificeren.

Het totaal overziend zouden we kunnen stellen, dat wij ons in de functionele benadering van dikke darmkanker tot dusverre te veel hebben gericht op het aspect van differentiatie, terwijl er aanwijzingen bestaan dat fenomenen van groei een meer bepalende rol in het gedrag van deze tumoren spelen. Mijn collega Bosman heeft onlangs een project uitgeschreven om de onderzoekslijn meer in deze richting om te buigen.

U zult begrijpen, dat een functionele typering vanuit in essentie statisch onderzoek op patiëntenmateriaal hoogstens leidt tot een momentopname en dat voor een meer dynamische studie van het groei en differentiatie proces experimentele modellen, die voornamelijk afkomstig zijn uit de celbiologie, niet gemist kunnen worden. Parallel aan de bovengeschetste onderzoekslijn zijn dan ook dikke darm kanker cellen in kweek gebracht en stukjes tumor geïmplantéerd in zogenaamde naakte muizen, die vanwege een stoornis in hun afweer menselijk weefsel niet afstoten en zo bestudering van groei en differentiatie van dit weefsel over langere tijd mogelijk maken. Recent is het zelfs door manipulatie mogelijk gebleken uitzaaiing van zo'n geïmplantéerd stukje menselijk dikke darm kankerweefsel naar de lever van de naakte muis te verkrijgen. Dit opent perspectieven voor verdere bestudering van het uitzaaiingsproces, dat, zoals ik U in de inleiding reeds meedeelde, voor patiënten met dikke darm kanker in de meeste gevallen de directe doodsoorzaak vormt.

Ik hoop U met deze globale schets van een deel van ons kankeronderzoek duidelijk gemaakt te hebben, dat voor een functioneel gerichte aanpak naast de traditionele in de pathologie gebruikte technieken, methoden en technieken uit de celbiologie en de moleculaire biologie nodig zijn, sterker nog, hiervan een integraal onderdeel dienen uit te maken. Tevens zult U hopelijk inzien, dat

een dergelijke geïntegreerde aanpak hoopvolle perspectieven voor het dikke darmkanker onderzoek biedt.

Voor ik deze rondgang door het onderzoek in het deelproject "Groei en Differentiatie" afsluit om over te gaan tot het belichten van enkele ontwikkelingen in de klinische pathologie, lijkt het mij goed U er met nadruk op te wijzen, dat slechts één lijn van onderzoek werd belicht. Een analyse van het gedrag van kankercellen in het menselijk organisme vanuit de optiek van de kenmerken van de tumorcel per se zou immers een onverantwoorde beperking inhouden; ook de interactie van tumorcellen met het omgevende normale weefsel van de gastheer dient hierin te worden betrokken. Een belangrijk deel van ons onderzoek concentreert zich dan ook op dit facet van het kankeronderzoek, terwijl het focus in de toekomst wellicht nog meer naar de kant van de gastheer reacties op tumorgroei zal moeten worden gericht.

In zijn rede getiteld "Pathologie en Gespecialiseerde Kennis" uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van hoogleraar in de algemene ziekteleer en ziektekundige ontleedkunde aan de Rijksuniversiteit te Groningen, thans één en dertig jaar geleden, schetste mijn vader ter illustratie van zijn visie op de pathologie de geschiedenis van de ontrafeling der pathogenese van het ziektebeeld pernicieuze anaemie.

Het zij mij vergund aan de hand van enkele citaten uit deze rede de meest wezenlijke kenmerken van zijn gedachten over de pathologie aan U voor te leggen.

"In deze summiere beschrijving van de successievelijk verworven kennis van het ziektebeeld der pernicieuze anaemie is de gehele historische ontwikkeling van het geneeskundig onderzoek van de laatste honderd jaar af te lezen. Zoals zovele ziekten is ook pernicieuze anaemie een aandoening, die in de vorige eeuw op grond van structuurafwijkingen geassocieerd kon worden. Het is bij pernicieuze anaemie nu eens niet de patholoog anatoom geweest die door postmortale onderzoeken de kenmerkende veranderingen aan het licht heeft gebracht, doch de klinicus, die in tijdens het leven onderzocht materiaal - namelijk het bloed en beenmerg - deze vormafwijkingen heeft ontdekt. Geleidelijk is men dan tot het inzicht gekomen, dat de hogere en betekenisvolle eenheid van het organisme niet door morfologische beschouwing alleen aan het licht is te brengen, doch dat naast de structuur tegelijk de functie en de stofwisseling in ogenschouw moeten worden genomen".

In mijn vaders visie dient de patholoog "geheel doordrongen te zijn

van het feit, dat een vormenleer, die zich tot het uitsluitend descriptieve beperkt, geheel steriel is. Daarvoor heeft de ontwikkeling van de pathologie te duidelijk aangetoond, dat vorm en functie bij elkaar behoren en van elkaar afhankelijk zijn en dat de vormenleer pas levend kan worden, als steeds getracht wordt in de structuur de functie af te lezen". Sterk wordt in de rede benadrukt, dat voor deze benadering van de pathologie inbreng vanuit verschillende deel- en differentiatie velden en andere specialistische disciplines noodzakelijk is. "De specialisatie, een gevolg van de zich steeds uitbreidende grenzen in de pathologie, houdt bij eerste beschouwing het grote gevaar in, dat er nog een toenemende verbrokkeling en desintegratie zal ontstaan. Er zijn echter in de praktijk aanwijzingen van het omgekeerde, namelijk dat juist de specialisatie de mogelijkheid schept tot een integratie op een hoger niveau. Ieder, die enigszins op de hoogte is met de feiten, kan waarnemen, dat de onderzoeker met gespecialiseerde ervaring op een gegeven moment op het toppunt van zijn geïsoleerde kennis gekomen, deze isolatie ondergaat als een rem voor zijn verdere ontwikkeling en daardoor de behoefte gaat voelen om contact met zijn buurman op te nemen: een tendentie dus tot horizontale uitbreiding".

In het verlengde van de gedachten van zijn leermeester en voorganger de Maastrichtenaar Vos (welk een onverwachte cirkel wordt hier gesloten) vat mijn vader zijn visie samen in een vergelijking van de pathologie met een bouwwerk.

".....zal het U niet verwonderen, dat juist in deze tijd met zijn revolutionaire wetenschappelijke vooruitgang het bouwwerk van de pathologie voortdurend aan verandering onderhevig zal zijn. Het spreekt haast vanzelf, dat er incongruente delen zullen ontstaan, die op een gegeven moment revisie of misschien zelfs afbraak moeten ondergaan, doch het algehele bouwplan met zijn zuilen van gespecialiseerde kennis en daarboven de groei van een horizontaal plafond is gezond".

Ik hoop U gedurende de kleine rondgang langs het onderzoek, dat op onze afdeling plaats vindt, te hebben geïllustreerd, hoe mijn vaders ruim dertig jaar geleden geuite gedachten over de pathologie in het moderne onderzoek vorm hebben gekregen en ook duidelijk te hebben gemaakt dat zijn optimisme omtrent de soliditeit van het algemene bouwplan gerechtvaardigd is gebleken. Om de vergelijking nog heel even door te trekken: celbiologie en moleculaire biologie hebben immers een vaste plaats in dit bouwplan verkregen.

10 Het gebouw van de pathologie is ondanks toenemende groei en

differentiatie van het vakgebied intact gebleven door zijn horizontale plafonds, of - om het in meer moderne termen weer te geven - door het leggen van dwarsverbanden op grond van een primaire gerichtheid op het bestuderen van "mechanisms of disease". Geldt deze constatering ook voor een deel van het gebouw, de klinische pathologie? Gaarne zou ik hierover enige gedachten ontvouwen.

Het naar de kliniek gerichte deel van de pathologie draagt als één van de officieel geregistreerde medische specialismen de naam pathologische anatomie, de beoefenaren van dit specialisme worden aangeduid als patholoog-anatoom. In vrijwel iedere rede van een hoogleraar in de pathologie wordt in meer of mindere mate onvrede over deze officiële benaming geuit. Ook ik koester bezwaar tegen de naamgeving vanwege de negatieve associaties, die opgeroepen worden in verband met historische ontwikkelingen in de pathologie en de gerechtelijke pathologie, maar vooral vanwege het feit, dat in deze terminologie het morfologisch aspect van ons werk te sterk benadrukt wordt. Op basis van de klinische gerichtheid wordt wel gesproken over klinische pathologie, welke term ik vanmiddag ook zou willen hanteren. Het zou mij echter te ver gaan de officiële benaming van ons specialisme in deze zin om te dopen, zoals door sommigen gesuggereerd wordt, omdat in die naamgeving het integrale verband met de algemene pathologie verloren dreigt te gaan.

Deze constatering brengt mij onmiddellijk tot het belijden van een credo. Het specialisme pathologische anatomie is ontstaan uit de pathologie als onderzoeksdiscipline, waarin, zoals we hebben gezien, juist het integreren van vanuit verschillende disciplines aangedragen informatie in termen van het ziekteproces als totaal centraal staat. Naar mijn stellige overtuiging behoort deze neiging tot integreren van delen tot een groter geheel ook - hoewel misschien iets minder expliciet - onderdeel te zijn van de attitude van de klinisch patholoog. Ten gevolge van groei en differentiatie in het vakgebied is uiteraard een zekere concentratie van de individuele patholoog op bepaalde aandachtsgebieden onvermijdelijk, zelfs nuttig en gewenst; de band met het grotere geheel mag echter niet worden doorgesneden en voor een officiële status - in welke vorm dan ook - van deze aandachtsvelden is in mijn visie binnen het gebouw van de klinische pathologie geen plaats. In een Amerikaans tijdschrift is de patholoog-anatoom als "the last generalist" binnen de muren van het ziekenhuis betiteld. Ik hoop bij mijn klinische collegae niet als al te pretentius over te komen als ik bij deze de wens uitspreek, dat dit zo mag blijven.

Misschien vormt het binnendringen van factoren van onzekerheid in onze dagelijkse werkzaamheden een der oorzaken van de toenemende tendens tot subspecialisatie die valt waar te nemen. Veranderingen in de gezondheidszorg hebben mede tot de introductie van onzekerheid in de patholoog-anatomische diagnostiek geleid. Steeds eerder - en ook vaker - wordt op de voorzieningen een beroep gedaan en de mogelijkheden van diagnostiek zijn in ruime mate toegenomen.

Terwijl oude indelingen van de verschillende ziektebeelden vooral gebaseerd waren op de structurele veranderingen, die zich in het weefsel van de patiënt in de eindfase van zijn aandoening hadden voorgedaan, wordt de patholoog thans in toenemende mate geconfronteerd met materiaal van vroege ziektefasen, waarin de vertrouwde afwijkingen begrijpelijkerwijs nog niet of nauwelijks uitgesproken zijn. Voorts komen door het meer frequente appel op de voorzieningen en de meer verfijnde diagnostische technieken steeds vaker zogenaamde *formes frustes*, weinig uitgesproken vormen van een ziekte, en ook tussenvormen aan het licht. Oude nosologische indelingen bieden steeds minder houvast en de patholoog, die vaak gewend was het eindoordeel uit te spreken, het laatste woord te hebben, wordt gedwongen tot het betreden van een *terra incognita*.

Daarbij komt bovendien, dat hij steeds minder materiaal tot zijn beschikking krijgt. Een uiterste wordt bereikt in de zogenaamde aspiratie cytologie, waarbij met behulp van een in een tumor gestoken naald en vacuüm getrokken spuit enkele - ook nog uit hun onderling verband gerukte - cellen uit het proces worden geluxeerd en in de spuit worden opgezogen. De kenmerkende veranderingen van het proces kunnen dan worden gemist in het verkregen materiaal, zodat het soms onmogelijk is een uitspraak te doen, of een slag om de arm moet worden gehouden.

Collega van Engelshoven gaf in zijn onlangs gehouden rede aan, dat de radiodiagnostiek zich naar zijn mening bevindt op een weg naar meer zekerheid. Met enige overdrijving zou ik willen zeggen, dat voor de klinische pathologie het omgekeerde geldt, althans voor zover het een vorm van onzekerheid betreft, die misschien beter als bescheidenheid omschreven zou kunnen worden. De vraag is namelijk, wat precies onder onzekerheid moet worden verstaan. Een bepaalde mate van onzekerheid behoort naar mijn idee tot de attitude van een laat twintigste eeuwse wetenschapsbeoefenaar. In de natuurwetenschappen is men gedurende de laatste decennia tot het inzicht gekomen, dat de werkelijkheid als zodanig zich niet in wetmatigheden laat beschrijven. Men kan hoogstens modellen

ontwerpen en daarmee toetsenderwijs de werkelijkheid zo goed mogelijk benaderen. Ik heb wel eens de indruk dat de geneeskunde in dit opzicht paradigmatisch achterloopt bij de zuster natuurwetenschappen. Ook wij dienen ons er altijd van bewust te zijn, dat onze ideeën over ziekte en gezondheid en onze indelingen van verschillende ziekteprocessen uiteindelijk voortspruiten uit het menselijk brein. We moeten ons daarom realiseren, dat wij werken met voor slechts een deel bij onderlinge afspraak gemaakte en verder voornamelijk door intuïtie bepaalde modellen, die de rijk in nuances geschakeerde werkelijkheid zo goed mogelijk afspiegelen, maar slechts als menselijke concepten deel van die werkelijkheid zelf uitmaken. De vraag bijvoorbeeld, of een ongedifferentieerde tumor op grond van een enkel spaarzaam met behulp van een geavanceerde techniek gevonden differentiatie kenmerk als behorende tot de groep, waarin dergelijke kenmerken veelvuldig worden aangetroffen, moet worden gerekend, is alleen te beantwoorden, wanneer ten aanzien van dit criterium duidelijke definities zijn vastgelegd en wordt eigenlijk pas relevant, wanneer blijkt dat deze tumor zich ten opzichte van zijn morfologische soortgenoten onderscheidt in zijn klinische beloop of reactie op behandeling. Zolang dit niet geconstateerd is, is het beter de collegae klinici mededeling te doen van de vondst van het kenmerk en de verdere classificatie van de tumor in het midden te laten dan een apodictische classificerende uitspraak te doen. De eerstgenoemde uitspraak vormt wellicht een prikkel tot verder onderzoek, de tweede daarentegen biedt slechts schijnzekerheid. Ik heb deze min of meer wetenschapsfilosofische uitweiding niet gemaakt om een bespreking van een confrontatie met wezenlijke onzekerheidsfactoren in de diagnostiek uit de weg te gaan. In hun boek "Philosophy of medicine" constateren Wulff en anderen, dat de klinische geneeskunde zich bevindt in een periode van paradigmatische instabiliteit. De negentiende eeuwse natuurwetenschappelijke denkwijze, gekenmerkt - houdt U vast pathologen! - door de begrippen structuur en functie, wordt naar hun mening sinds de jaren zestig als ontoereikend ervaren. Rivaliserende theorieën zijn volgens de auteurs vanaf die tijd ontstaan en krijgen langzamerhand gestalte in de epidemiologie en de besliskunde.

Ik hoop U met de bespreking van ons onderzoek te hebben laten zien, dat denken in structuur en functie zelfs in de jaren tachtig nog tot vruchtbare resultaten en hoge verwachtingen kan leiden en U zo juist te hebben duidelijk gemaakt, dat de geneeskunde wellicht in een ander opzicht paradigmatische moeilijkheden ondervindt. Dat

epidemiologie en besliskunde zich als kristallisatie kernen voor een nieuw paradigma aandienen wens ik daarom apert te bestrijden. Niettemin ben ik ervan overtuigd, dat voor genoemde disciplines plaats moet worden gemaakt in het bouwplan van de pathologie en wel met name in het deel, waarin de klinische pathologie gehuisvest is. Onzekerheid laat zich, wanneer men zich bewust is van de aard en de grenzen ervan, kwantificeren in termen van mate van waarschijnlijkheid. Op dergelijke wijze bewerkte informatie vanuit de pathologie laat zich samen met analoog bewerkte gegevens vanuit de kliniek combineren tot een model, waarmee de situatie van een individuele patiënt zo goed mogelijk kan worden benaderd en van waaruit optimaal verantwoorde beslissingen ten aanzien van de patiënt kunnen worden genomen.

Schwartz en anderen hebben een lans gebroken voor een dergelijke zogenaamde probabilistische benadering in de pathologie, een benadering, die mijns inziens serieuze verdere studie verdient. Een voorwaarde hiervoor is wel, dat de patholoog, meer dan thans het geval is, geneigd moet zijn in termen van patiënten populaties te denken, waarvoor hij de hulp van de epidemiologie nodig heeft.

Ontwikkelingen in de organisatie van de gezondheidszorg - en ik doel hierbij met name op de budgettering - zullen, naar ik verwacht, ook aan een attitude wijziging in deze zin bijdragen.

De heer Vloemans van het ministerie van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur schetste in een lezing de visie van de overheid aldus:

"Na de aandacht voor volumevergroting en differentiëring en uitbreiding van het gezondheidszorgpakket in de vroegere "rijkere tijden" is kwaliteitsbevordering nu het meest populaire van de onderwerpen, die in het tijdsgewricht van de kostenbeheersing spelen". Voorts stelt hij, dat "de adviezen van de commissie structuur en financiering gezondheidszorg (de commissie Dekker) steun geven aan de gedachte dat deze zorgverlening ook wel eens marktgevoelig zou kunnen zijn".

Wat kan deze veranderende visie op de organisatie van de gezondheidszorg voor de patholoog-anatoom betekenen? Het laat zich aanzien, dat zich in de sfeer van onze diagnostische verrichtingen accentverschuivingen zullen gaan manifesteren. Tot dusverre werden deze activiteiten vooral gericht op de individuele patiëntenzorg. Tegen de achtergrond van de noodzakelijke kostenbeheersing is het de vraag of puur vanuit deze optiek omvang en aard van onze huidige diagnostische bemoeienis gerechtvaardigd blijven. Patholoog-anatomen zullen zich moeten gaan afvragen, welke van hun activiteiten direct verband houden

met het wel en wee van de individuele patiënt en van invloed zijn op het uit te stippelen beleid. De structurele voorzieningen zullen in elk geval zodanig moeten zijn, dat in die situaties een maximale toepassing van het diagnostisch arsenaal gegarandeerd blijft. Hierbij is echter een evaluatie van de waarde van de extra technieken tegen de achtergrond van de bijdrage die zij leveren in het formuleren van een antwoord op de vanuit de kliniek gestelde vraag, op zijn plaats.

Protocollen, die aangeven, welke activiteiten hierbij essentieel zijn, zullen op grond van dergelijke besiskundige evaluaties moeten worden geformuleerd.

Wil dit zeggen, dat een deel van onze diagnostiek in de krimpsector terecht dreigt te komen? Ik geloof van niet, getuige ook de reeds aangegeven visie van de overheid, waarin kwaliteitsbevordering centraal staat. De diagnostische activiteiten, die niet direct verricht worden in het kader van de individuele patiëntenzorg, zullen een sterk kwaliteitsbewakend of bevorderend aspect kunnen krijgen, wanneer de patholoog zijn gegevens op epidemiologische wijze, d.w.z. meer op het niveau van populaties van patiënten, verwerkt. Ik voorzie daarom op het gebied van de klinische pathologie geen groei, wel verdergaande differentiatie.

Anders is het gesteld met de obductie. Een gecompliceerd samenspel van factoren, zowel van de kant van het publiek als van de beroepsbeoefenaren, op de details waarvan ik nu niet wil ingaan, heeft mondiaal geleid tot een onrustbarende daling in het percentage overledenen, dat ter obductie wordt aangeboden. In ons ziekenhuis constateerden wij bijvoorbeeld een daling van 49 naar 39% gedurende de afgelopen twee jaar. Vloemans vroeg zich in de reeds vermelde lezing af, wat de positie van de obductie – overgelaten aan het vrije marktmechanisme – zou worden. Het is niet moeilijk te bedenken, welk een dramatische ontwikkelingen ons in zo'n situatie te wachten staan. De effecten van de obductie als machtig instrument van kwaliteitsbewaking en bevordering zijn wijdverbreid, diffuus, moeilijk direct meetbaar en slecht in onderdelen op te splitsen. Bovendien worden de kosten op een andere plaats gemaakt dan de effecten waarneembaar worden en zit hierin tevens een soms ruim tijdsverschil. In deze karakteristiek zijn vrijwel alle elementen van een typisch publieke zaak aan de orde gesteld. De overheid mag dan ook niet vanaf de zijlijn toekijken, maar dient – juist in de situatie, waarbij het marktmechanisme een rol van betekenis in de organisatie van de gezondheidszorg gaat spelen – actief regulerend op te treden. Indien de ontwikkeling gaat in de richting van budgetten gebaseerd

op diagnose gerelateerde groepen, zal hierin nadrukkelijk ruimte voor het verrichten van een obductie moeten worden gecreëerd. Ook zouden ziekenhuizen via sturing van het budget tot het streven naar hoge obductie percentages geprikkeld kunnen worden. Zo geraak ik, me als een patholoog-anatoom van vandaag de dag beschouwend, tot de paradoxale vaststelling, dat bepaalde facetten van onze diagnostische arbeid kunnen worden gerelativeerd, maar dat tegelijkertijd niet aan het belang van de obductie mag worden getornd. Ik hoop, dat de nuanceringen, die ik in mijn rede heb aangebracht, de schijnbare tegenstrijdigheid in deze vaststelling voldoende aan U duidelijk hebben gemaakt. Dat er echter sprake is van een zekere spiraalbeweging in de ontwikkeling van de pathologie, kan niet worden ontkend.

Hoogleraren in de pathologie lijken per traditie met een gerichtheid op onderwijs in de geneeskunde behept te zijn. Zowel mijn vader als mijn collega Bosman wijdden in hun inaugurele redes een omvangrijke paragraaf aan het geven van hun visie op het medisch onderwijs.

Staat U ook mij toe - hoewel buiten de orde van de in de titel van deze rede aangegeven thematiek - enige woorden aan dit onderwerp te spenderen. Sinds een zevental jaren ben ik in allerlei rollen en functies betrokken bij ons unieke Maastrichtse onderwijssysteem. Op gevaar af na hetgeen ik nu ga zeggen als een onverbeterlijke tegenstrever te boek te worden gesteld, maar misschien enigszins als tegenwicht tegen het vele positieve, dat terecht over het systeem naar buiten wordt gebracht, zou ik me thans willen beperken tot een enkele kritische kanttekening. Uit een onderzoek aan meerdere medische faculteiten, waaronder de onze, bleek, dat in de loop der jaren aanzienlijke verschillen in kennisniveau van de studenten bestaan. Aan het einde van de rit - na zes jaar dus - bleken echter alle studenten hetzelfde niveau te hebben bereikt. Hoewel ik me realiseer, dat kennisniveau niet alles zegt over het functioneren van een arts, durf ik deze studie als uitgangspunt te nemen voor de stellingname, dat de waarde van een onderwijssysteem gemeten in termen van de kwaliteit van het afgeleverde produkt sterk gerelativeerd mag worden.

Als het onderwijssysteem voor de kwaliteit van de afgestudeerden van betrekkelijk ondergeschikte waarde mag worden geacht, worden naar mijn mening secundaire omstandigheden, waaronder met name het plezier, waarmee men het onderwijs ondergaat, respectievelijk verstrekt, van belang in de beoordeling van de wijze, waarop het onderwijs is georganiseerd. Polsen van de studenten,

waarmee ik in aanraking kom, heeft mij wat dit betreft geen onverdeeld gunstig beeld opgeleverd. Opvallend weinig commentaar wordt aan deze instelling gehoord van de zijde van de docenten omtrent het plezier, dat zij in hun onderwijsrollen en functies beleven. Ik denk desondanks, dat velen het met mij eens zullen zijn, als ik stel, dat ons Maastrichtse onderwijssysteem - om een modernisme te gebruiken - weinig "docentvriendelijk" is. Twee argumenten zijn aan te voeren voor het onderbouwen van deze stellingname. In de eerste plaats wordt de positie van hoorcolleges in het Maastrichtse systeem ingenomen door onderwijsgroepen, waarin van de docent niet een exclusief inhoudelijke inbreng gevraagd wordt, maar de nadruk vooral ligt op een groepssturende functie. Gedurende de eerste jaren heb ik het aanschouwen van en het interacteren in groepdynamische situaties als een uitdagende ervaring beleefd, maar na enige tijd kwam ik tot de conclusie, dat dit voor een medisch gevormde toch weinig bevrediging opleverde. In de tweede plaats is onze onderwijsorganisatie zodanig gestructureerd, dat de verantwoordelijkheid voor de inhoudelijke invulling van het curriculum in onevenredige mate wordt bepaald door mensen zonder een uitdrukkelijke onderwijsopdracht en niet medisch geschoolden.

Hierbij moet echter direct worden aangetekend, dat ons onderwijssysteem wel ruimte laat voor direct contact tussen student en docent voor een deel in de sfeer van extracurriculaire activiteiten. Op de pathologie wordt van deze mogelijkheid uitgebreid gebruik gemaakt. Ik vraag mij af, of het legaliseren van dit soort activiteiten door het instellen van een vrije beleidsruimte, zoals we die uit de onderzoeksector kennen, in het onderwijs tot een betere motivatie van de docent zou kunnen leiden. In de toekomst hoop ik de gelegenheid te krijgen mijn affiniteit voor medisch onderwijs in organisatorische zin tot uitdrukking te brengen.

Mijn dank gaat uit naar het College van Bestuur, dat mij benoemde tot hoogleraar in de pathologie en mij daarmee in staat heeft gesteld mijn carrière in Maastricht voort te zetten.

Hooggeleerde Bosman, beste Fré. Je naam is vanmiddag reeds enkele malen genoemd. Dit tekent onze intensieve samenwerking en goede verstandhouding. Tevens blijkt eruit, hoe jij je stempel hebt gedrukt, niet alleen op de vakgroep als geheel, maar ook op de ontwikkeling van mijn persoonlijke visie op het vak. Ondanks het geringe leeftijdsverschil, dat tussen ons bestaat, beschouw ik je

daarom voor een deel als mijn leermeester en zal er - voorlopig althans - van mij uit een zekere afhankelijkheid in onze relatie blijven bestaan, iets wat ik overigens niet als een bezwaar voor de verdere uitbouw van onze vakgroep ervaar. Integendeel, zou ik zelfs willen stellen.

Hooggeleerde Swaen, beste Victor. Vreemd genoeg heb ik me pas tijdens de voorbereiding van deze rede uitdrukkelijk gerealiseerd evenals mijn vader een Maastrichtse leermeester en voorganger te hebben gehad.

De gemoedelijke en cordiale sfeer, die je op de afdeling wist te scheppen, bood mij de gelegenheid me optimaal te ontplooiën. Ik hoop voldoende van je te hebben geleerd om in staat te zijn bij te dragen aan de continuering van de unieke intercollegiale verstandhouding, die ondanks je vertrek nu reeds twee jaar geleden nog steeds op de afdeling bestaat. Je betrokkenheid bij de patiëntenzorg heeft aan mijn vorming tot klinisch patholoog de beslissende stimulans gegeven. Ik beschouw het daarom als een eer in je voetsporen te mogen treden.

Hooggeleerde van Breda Vriesman, beste Peter. Je visie op de pathologie vanuit de kliniek is vaak complementair aan die van een patholoog. Dat onze vakgroep - mede door mijn toedoen - niet in zijn oorspronkelijke constellatie heeft kunnen blijven voortbestaan, betreur ik daarom achteraf gezien sterk.

Collegae Hoogleraren.

Met velen uwer heb ik in het verleden reeds in allerlei situaties mogen samenwerken. Ik hoop dit in de toekomst op dezelfde wijze te kunnen voortzetten.

Dames en Heren Collegae van het bestuur van de Nederlandse Patholoog Anatomen Vereniging.

Ik voel mij bevoorrecht zo vroeg reeds in mijn carrière als patholoog in staat gesteld te zijn bij te dragen aan de vormgeving van de pathologie in Nederland.

In het bijzonder, Hooggeleerde Hoedemaeker, beste Flip, verheugt mij - mede gezien de link uit het verleden - de uiterst plezierige samenwerking, die ik de afgelopen twee jaar met je heb gehad.

Dames en Heren Leden van Bestuur en Directie van het Academisch Ziekenhuis.

Ik hoop, dat wij in staat zullen zijn een constructie te vinden, die via een directe communicatie leidt tot een goede samenwerking.

Collegae en Leden van de vakgroep Pathologie.

De wijze, waarop jullie iemand, die uit jullie midden afkomstig is, niet alleen in een andere verhouding hebben geaccepteerd, maar daartoe zelfs enigszins hebben aangemoedigd, is voor mij reden geweest de laatste aarzeling bij het aanvaarden van het hoogleraarschap te laten varen.

De sfeer, waarin wij in de gewijzigde situatie ook thans nog met elkaar omgaan, garandeert een vruchtbare samenwerking in de toekomst. Namen wil ik in dit verband niet noemen, maar één uitzondering wil ik maken voor Rob Visser.

Rob, mede door de unieke opleidingssituatie, waarin wij ons met zijn tweeën bevonden onder de vleugels van Swaen is er tussen ons een meer dan collegiale verstandhouding gegroeid. Ook vanmiddag geef je hieraan weer op je geheel eigen wijze uiting.

Collegae pathologen uit de regio.

Euregio mag ik met enige trots zeggen vanwege het reguliere bezoek van Duitse en Belgische collegae aan onze maandelijkse coupe-avonden, die hiermee een bijdrage leveren tot het realiseren van een van de aspiraties van deze instelling.

De tijd ontbrak mij vanmiddag te benadrukken, dat ik verwacht, dat regionale samenwerking in de ontwikkeling van de pathologie een zwaartepunt zal vormen met name met het oog op kwaliteitsbewaking en kwaliteitsbevordering.

Binnen onze harmonieuze verhoudingen floreren de coupe-avonden en is vorig jaar een begin gemaakt met een nu reeds goed functionerend lymfomenpanel. Meer panels zullen ongetwijfeld volgen. Ik ben ervan overtuigd, dat de wijze, waarop wij onze regionale activiteiten structureren en vorm geven aan de rest van ons land ten voorbeeld kunnen worden gesteld.

Moge dit in de toekomst zo blijven!

Ik dank U voor uw aandacht.